

102(b) date

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/12, 31/58, 31/46</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/01329</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Januar 1997 (16.01.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP96/02700</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 21. Juni 1996 (21.06.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 23 207.0 27. Juni 1995 (27.06.95) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREUND, Bernhard [DE/DE]; Karl-Domdey-Strasse 28, D-55435 Gau-Algesheim (DE). KRÜGER, Michael [DE/DE]; Autunstrasse 3, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE).			
(54) Title: NEW, STABLE MEDICINAL COMPOSITIONS FOR GENERATING PROPELLANT-FREE AEROSOLS			
(54) Bezeichnung: NEUE STABILE ARZNEIMITTELZUBEREITUNG ZUR ERZEUGUNG TREIBGASFREIER AEROSOLE			
(57) Abstract			
Ethanol-containing medicinal compositions are disclosed for generating propellant-free aerosols.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft ethanolhaltige Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung von treibgasfreien Aerosolen.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

### Neue stabile Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von stabilen ethanolischen Wirkstofflösungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole.

Die Anwendung von Dosieraerosolen ist in den letzten 20 Jahren fester Bestandteil bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma, gewesen. Üblicherweise wurden als Treibgase Fluorchlorkohlenwasserstoffe eingesetzt. Nachdem das ozonschädigende Potential dieser Treibgase erkannt worden war, wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, Alternativen hierzu zu entwickeln. Als eine Alternative bietet sich die Entwicklung von Verneblern an, bei denen wässrige Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

Solche Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer bevorzugten Teilchengröße zwischen 1 und 10, bevorzugt zwischen 2 und 5 Mikrometer entstehen.

Bislang wurde davon ausgegangen, daß bei herkömmlichen treibgashaltigen Dosieraerosolen ein Optimum an lungengängigen Teilchen im Aerosol erhalten wird. Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß durch die Verwendung von ethanolischen Wirkstofflösungen in Kombination mit den oben genannten Verneblern wesentlich bessere inhalierfähigere Teilchenspektren generiert werden können, als dies üblicherweise bei treibgashaltigen Dosieraerosolen der Fall ist.

Als Lösungsmittel für die Arzneimittelzubereitung im Sinne der vorliegenden Erfindungen sind Lösungen geeignet, die mindestens 70 % (v/v) Ethanol enthalten, bevorzugt sind Lösungen mit mindestens 85 % (v/v), besonders bevorzugt sind Lösungen mit einem Ethanolgehalt von über 95 % (v/v). Die Konzentrationsangabe

erfolgt in Volumen Prozent (v/v), wobei der Rest Wasser ist. Ganz besonders bevorzugt ist Ethanol, das bereits geringe Mengen Wasser enthält - beispielsweise 96%iges Ethanol - so daß es nicht mehr hygroskopisch ist und azeotrop verdampft.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmacksstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Der Anteil des gelösten Arzneistoffes an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt im allgemeinen zwischen 0.001 und 5 % - vorzugsweise zwischen 0.05 bis 3%, insbesondere 0.01- bis 2 % wobei sich die Angaben auf Gew. % beziehen. Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Als Arzneistoffe in den neuen Zubereitungen können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungsmittel löslich sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, PAF-Antagonisten und insbesondere um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,  
erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-  
on,  
1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol,  
1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Trospiumchlorid

Benzilsäure-N- $\beta$ -fluorethyl-nortropinester-methobromid

Als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Epinastin

Als PAF-Antagonisten:

WEB 2086 (4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin )

WEB 2170

(6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin )

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen können weitere Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Sojalecithin, oberflächenaktive Stoffe.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß der Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt in Kombination mit einem Komplexbildner, zu einer Verbesserung der Stabilität (Lagerstabilität) von steroidhaltigen, insbesondere von

Arzneimittelzubereitungen, die Flunisolid bzw. seines Hydrates bzw. Hemihydrates oder Budenosid als Wirkstoff enthalten, führt, die Ethanol als Lösungsmittel enthalten.

Als anorganische Säuren werden beispielhaft genannt: Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure; als Beispiele für organische Säuren werden genannt: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Propionsäure u. andere.

Die Menge an Säure in der fertigen Arzneimittelzubereitung wird in jedem Fall so gewählt, daß der pH-Wert der Lösung zwischen 2.0 und 7.0, insbesondere zwischen 3.0 und 4.0 beträgt.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Arzneimittelzubereitung weiterhin einen Komplexbildner. Als Komplexbildner werden beispielhaft genannt EDTA, Zitronensäure, Nitrilotriessigsäure und deren Salze. Die Menge an Komplexbildner beträgt zwischen 0.1 und 3 mg/100 ml, bevorzugt zwischen 0.2 und 2 mg/100 ml, insbesondere zwischen 0.9 und 1.1 mg/100 ml bezogen auf die fertige Arzneimittelzubereitung.

Bevorzugter Komplexbildner ist EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure, bzw. ein Salz davon, wie beispielsweise das Dinatriumsalz). Eine bevorzugte Arzneimittelzubereitung der vorliegenden Erfindung enthält 1,667 % Flunisolide im Ethanol (96 % v/v) als Lösungsmittel die 0.01 % (v/v) EDTA als Komplexbildner enthält und durch Zusatz von Säure auf einen pH zwischen 3.0 und 4.0 eingestellt ist.

Beispiele für Steroide, die als Wirkstoff in der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung verwendet werden können sind:

Seratrodist	Mycophenolate mofetil
Pranlukast	Zileuton
Butixocort	Budesonide
Deflazacort	
Fluticasone	Promedrol
Mometasone furoate	Tipredane
Beclomethasone, Douglas	Icomethasone enbutate

- 5 -

Ciclometasone	Cloprednol
Fluocortin butyl	Halometasone
Deflazacort	Alclometasone
Ciclometasone	Alisactide
Prednicarbate	Hydrocortison-butytratpropionat
Tixocortol-pivalate	Alclometasone-dipropionate
Lotrisone	Canesten-HC
Deprodone	Fluticasone-propionate
Methylprednisolone-Aceponate	Halopredone-acetate
Mometasone	Mometasone-furoate
Hydrocortisone-aceponate	Mometasone
Ulobetasol-propionate	Aminoglutethimide
Triamcinolone	Hydrocortisone
Meprednisone	Fluorometholone
Dexamethasone	Betamethasone
Medrysone	Fluclorolone acetonide
Fluocinolone acetonide	Paramethasone-acetate
Deprodone Propionate	Aristocort-diacetat
Fluocinonide	Mazipredone
Difluprednate	Betamethasone valerate
Dexamethasonisonicotinat	Beclomethasone-Dipropionate
Fluocortoloncapronat	Formocortal
Triamcinolon-Hexacetonide	Cloprednol
Formebolone	Clobetasol
Endrisone	Flunisolide
Halcinonide	Fluazacort
Clobetasol	Hydrocortison-17-Butyrat
Diflorasone	Fluocortin
Amcinonide	Betamethasone Dipropionate
Cortivazol	Betamethasonadamantoat
Fluodexan	Trilostane
Budesonide	Clobetasone
Demetex	Trimacinolon Benetonid
9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadiene-17.beta.-carboxylic acid-methylester-17-propionate.	



- 6 -

Die Tabelle 1 zeigt einen Vergleich einer Depositionsstudie, die zum einen mit einem handelsüblichen Dosieraerosol Inhacort® (Flunisolide, Dichlormethan, Trichlorfluormethan, Cryofluoran, Sorbitantriolat) = MDI und zum anderen mit der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung enthaltend Flunisolid in 96 % (v/v) Ethanol, die mit einem Vernebler wie aus der oben genannten PCT-Anmeldung WO 91/14468 (BINEB®: technische Daten: Volumen der applizierten Arzneimittelzubereitung 15 µl, Druck ca. 300 bar, 2 Strahlen impaktiert aus zwei Düsenöffnungen der Größe 5 x 8 µm) durchgeführt wurde.

**Tabelle I****Tabelle I: Depositionsstudie**

	<u>BINEB®</u>	<u>MDI</u>
Lunge (%)	39.7 (9.9)	15.3 (5.1)
Mundstück (%)	39.9 (9.4)	66.9 (7.1)
Exhalierter Anteil (%)	10.4 (4.9)	1.4 (1.3)
Zentraler Lungenbereich (%)	10.7 (2.5)	4.5 (1.8)
mittlerer Lungenbereich (%)	14.9 (3.6)	5.4 (1.9)
peripherer Lungenbereich (%)	14.1 (4.3)	5.4 (1.4)
Peripheral zone / Central zone ratio	1.3 (0.2)	1.3 (0.2)

Die Tabelle zeigt eindeutig den Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung, die mit dem beschriebenen Vernebler appliziert wurden.

Beispiele:

Flunisolid hemihydrat-6α-Fluoro-11β,16α,17α,21-tetrahydropregna-1,4-diene-3,20-16 acetonide hemihydrate weist ein Molekulargewicht von 442,5. Bei der Anwendung im BINEB werden pro Dosierung 250 µg Flunisolid in 15 µl Lösungsmittel gelöst, so daß sich eine Konzentration von 1,667% (g/100 ml) ergibt.



- 7 -

Als Lösungsmittel wird 96%iges Ethanol verwendet. Zusätzlich enthält die fertige Arzneimittelzubereitung 1mg/100 ml Dinatrium-EDTA. Der pH-Wert der Arzneimittelzubereitung wird mit 0.1N HCl auf pH 4 eingestellt.

In Analogie zu obigem Versuch wurden Formulierungen hergestellt, die Budesonid als Wirkstoff enthalten.

Es wurden folgende Mischungen von Arzneimittelzubereitungen hergestellt, die Flunisolid-hemihydrat als Wirkstoff enthalten.

**Tabelle II**

Versuch Nr.	Kombination	Gehalt an Ethanol in (v/v) %	pH-Wert	Menge an Dinatrium EDTA in mg/100 ml
1	1	85	3.6	0
2	A	96	3.6	0
3	B	85	7.0	0
4	A B	96	7.0	0
5	C	85	3.6	1
6	A C	96	3.6	1
7	B C	85	7.0	1
8	A B C	96	7.0	1

Der Gehalt an Flunisolid-hemihydrat betrug 1.666,7 mg/100 ml. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 1 N HCl eingestellt und mit einem pH-Meter, pH 1162-Radiometer Kopenhagen, bestimmt. Die Proben werden in 5 ml Glasampullen abgefüllt und bei 80°C unter Lichtausschluß gelagert. Die Kombination AC zeigte nach 30 Tagen Lagerung die geringste Menge an Zersetzungsprodukt.

Weitere Formulierungsbeispiele die zusätzlich Dinatrium EDTA als Komplexbildner enthalten sind in Tabelle III dargestellt.

Tabelle III

Bestandteile	I Menge in mg/100 ml	II Menge in mg/100 ml	III Menge in mg/100 ml	IV Menge in mg/100 ml
Flunisolid hemihydrat	1667	1667	1667	1667
Disodium EDTA	1	1	1	1
0.1 n HCl	ad pH 3.6	ad pH 3.2	ad pH 4.0	ad pH 3.6
Menthol	-	-	-	667
Ethanol 96 %	ad 100 ml	ad 100 ml	ad 100 ml	ad 100 ml

Der Hilfsstoff Menthol wurde zugesetzt, um bei Bedarf den bitteren Geschmack des Steroids zu überdecken.

Die oben beschriebenen Formulierungen wurden in 5 ml Glasampullen abgefüllt und bei 80°C gelagert. Bevorzugt - aufgrund der geringen Menge Zersetzungsprodukt - ist die Zubereitung III.

In der Tabelle IV sind Formulierungsbeispiele für Budenosid dargestellt.

Tabelle IV

Bestandteile	I Menge in mg/100 ml	II Menge in mg/100 ml	III Menge in mg/100 ml	IV Menge in mg/100 ml	V Menge in mg/100 ml
Budesonid	1333	1333	1333	1333	1333
Disodium EDTA	1	-	1	1	-
0.1 n HCL ad pH	3.2	3.2	3.6	4.0	4.0
Ethanol 96 % ad	100	100	100	100	100

Nach einer Lagerung von 3 Monaten bei 80°C in verschlossenen Glasampullen wurde die Menge an Zersetzungsprodukten per HPLC-Methode bestimmt. Die Formulierungen IV und V zeigten die geringste Menge an Zersetzungsprodukt.

**Patentansprüche**

- 1) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole enthaltend einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff sowie gegebenenfalls pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Geschmacksstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung als Lösungsmittel mindestens 70%iges (v/v) Ethanol enthält.
- 2) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lösungsmittel 96%iges (v/v) Ethanol enthält.
- 3) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur inhalativen Anwendung bestimmt ist und aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika und/oder PAF-Antagonisten.
- 4) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des gelösten Arzneimittels an der Arzneimittelzubereitung zwischen 0.001 und 5.0 Gew. % beträgt.
- 5) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Aerosolen enthaltend ein Steroid sowie gegebenenfalls pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Geschmacksstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung als Lösungsmittel mindestens 85%iges (v/v) Ethanol und gegebenenfalls einen Komplexbildner enthält.
- 6) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel 96 % (v/v) Ethanol ist.
- 7) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder ein Salz davon ist.
- 8) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Komplexbildner zwischen 0,1 und 5 mg/100 ml Lösung beträgt.

- 9) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Zubereitung auf einen Wert zwischen 3,2 und 4,5 eingestellt ist.
- 10) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Flunisolid oder Budesonid ist.
- 11) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Tiotropium oder sein Säureadditionssalz ist.
- 12) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en oder sein Säureadditionssalz ist.
- 13) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 96%igem (v/v) Ethanol 1,667 g Flunisolid-hemihydrat und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 14) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 90%igem (v/v) Ethanol 1,667 g Flunisolid-hemihydrat und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 15) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 96%igem (v/v) Ethanol 1,333 g Budesonid und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 16) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 90%igem (v/v) Ethanol 1,333 g Budesonid und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 17) Verwendung einer Arzneimittelzubereitung enthaltend eine pharmakologisch wirksame Substanz gelöst in mindestens 79 %igem (v/v) Ethanol als treibgasfreie Zubereitung für die inhalative Anwendung.

- 12 -

- 18) Verwendung einer Arzneimittelzubereitung wie in einem der Ansprüche 1 bis 16 definiert als treibgasfreie Zubereitung für die inhalative Anwendung.
- 19) Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch Lösen des Arzneimittels in Ethanol von mindestens 70 Volumenprozent.
- 20) Ein Freigabesystem für pharmakologisch aktive Wirkstoffe, das eine Arzneimittelzubereitung wie in einem der Ansprüche 1 bis 16 definiert in Kombination mit einem treibgasfreien Vernebler enthält.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP96/02700

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61K 9/12, A61K 31/58, A61K 31/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CA, WPI, CLAIMS, JAPIO

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A1, 0310910 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 12 April 1989 (12.04.89), See abstract to invention and claim	1,3-4,17-20
Y	--	2,5-16
X	US, A, 5047230 (MARGIT NAGY ET AL), 10 September 1991 (10.09.91), Column 2, Lines 36-65; Column 3, Lines 16-37	1,3-4,17-20
Y	--	2,5-16
Y	DE, A1, 4123663 (DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO.), 21 January 1993 (21.01.93), See column 2, lines 13-17 and lines 21-26 and also examples	1-20
	--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier documents but published on or after the international filing date

"L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 1996 (02.10.96)

Date of mailing of the international search report

4 November 1996 (04.11.96)

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP96/02700

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, A1, 9206675 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY), 30 April 1992 (30.04.92) --	1-20
A	EP, A2, 0372777 (RIKER LABORATORIES, INC.), 13 June 1990 (13.06.90) --	1-20
A	EP, A1, 0234500 (RORER PHARMACEUTICAL CORPORATION), 2 September 1987 (02.09.87) --	1-20
A	WO, A1, 9413263 (JAGER, PAUL, D.), 23 June 1994 (23.06.94) --	1-20
A	DE, A1, 2926095 (TOYO AEROSOL INDUSTRY CO., LTD.), 6 March 1980 (06.03.80) --	1-20
A	Patent Abstracts of Japan, vol. 10, No.252, C-369, abstract of JP, A, 61-83117 (SUMITOMO CHEM CO LTD), 26 April 1986 (26.04.86) --	1-20
A	US, A, 5370862 (KARIN KLOKKERS-BETHKE ET AL), 6 December 1994 (06.12.94)	1-20

SA \*37473

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

05/09/96

International application No.

PCT/EP 96/02700

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A1- 9413263	23/06/94	AU-A- 5740594	04/07/94
		AU-A- 6048694	04/07/94
		BG-A- 99760	29/02/96
		CZ-A- 9501490	13/12/95
		EP-A- 0673240	27/09/95
		FI-A- 952842	09/06/95
		GB-A- 2288978	08/11/95
		GB-D- 9511669	00/00/00
		HU-A- 72985	28/06/96
		HU-D- 9501663	00/00/00
		LV-B- 10911	20/04/96
		NO-A- 952269	08/06/95
		PL-A- 309333	02/10/95
		WO-A- 9413262	23/06/94
		CN-A- 1095265	23/11/94
		ZA-A- 9309195	08/06/95
DE-A1- 2926095	06/03/80	FR-A,B- 2434194	21/03/80
		GB-A,B- 2029441	19/03/80
		JP-B- 1001514	11/01/89
		JP-C- 1553411	04/04/90
		JP-A- 55029524	01/03/80
		NL-A- 7905093	25/02/80
		US-A- 4450151	22/05/84
US-A- 5370862	06/12/94	AT-T- 118685	15/03/95
		DE-A,C- 4018919	19/12/91
		DE-D- 59104654	00/00/00
		EP-A,B- 0461505	18/12/91
		ES-T- 2068428	16/04/95
		JP-A- 4243823	31/08/92

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: 1ales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02700

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC6: A61K 9/12, A61K 31/58, A61K 31/46

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC6: A61K

Recherte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CA, WPI, CLAIMS, JAPIO

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP, A1, 0310910 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 12 April 1989 (12.04.89), sehen Sie Zusammenfassung der Erfindung und Ansprüche	1,3-4,17-20
Y	--	2,5-16
X	US, A, 5047230 (MARGIT NAGY ET AL), 10 September 1991 (10.09.91), Spalte 2, Zeile 36 - Zeile 65; Spalte 3, Zeile 16 - Zeile 37	1,3-4,17-20
Y	--	2,5-16
Y	DE, A1, 4123663 (DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO.), 21 Januar 1993 (21.01.93), sehen Sie Spalte 2, Zeilen 13-17 und Zeilen 21-26 und auch Beispiele	1-20
	--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von  
Feld C zu entnehmen.☒ Siehe Anhang Patentfamilie.

## \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2 Oktober 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04. 11. 96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

AKE LINDBERG

Telefonnr.

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO, A1, 9206675 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY), 30 April 1992 (30.04.92) --	1-20
A	EP, A2, 0372777 (RIKER LABORATORIES, INC.), 13 Juni 1990 (13.06.90) --	1-20
A	EP, A1, 0234500 (RORER PHARMACEUTICAL CORPORATION), 2 September 1987 (02.09.87) --	1-20
A	WO, A1, 9413263 (JAGER, PAUL, D.), 23 Juni 1994 (23.06.94) --	1-20
A	DE, A1, 2926095 (TOYO AEROSOL INDUSTRY CO., LTD.), 6 März 1980 (06.03.80) --	1-20
A	Patent Abstracts of Japan, Band 10, Nr 252, C-369, abstract of JP, A, 61-83117 (SUMITOMO CHEM CO LTD), 26 April 1986 (26.04.86) --	1-20
A	US, A, 5370862 (KARIN KLOKKERS-BETHKE ET AL), 6 Dezember 1994 (06.12.94) -- -----	1-20

SA 137473

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**  
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören  
05/09/96

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/02700

Im Recherchenbericht angefurtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A1- 9413263	23/06/94	AU-A- 5740594	04/07/94
		AU-A- 6048694	04/07/94
		BG-A- 99760	29/02/96
		CZ-A- 9501490	13/12/95
		EP-A- 0673240	27/09/95
		FI-A- 952842	09/06/95
		GB-A- 2288978	08/11/95
		GB-D- 9511669	00/00/00
		HU-A- 72985	28/06/96
		HU-D- 9501663	00/00/00
		LV-B- 10911	20/04/96
		NO-A- 952269	08/06/95
		PL-A- 309333	02/10/95
		WO-A- 9413262	23/06/94
		CN-A- 1095265	23/11/94
		ZA-A- 9309195	08/06/95
DE-A1- 2926095	06/03/80	FR-A,B- 2434194	21/03/80
		GB-A,B- 2029441	19/03/80
		JP-B- 1001514	11/01/89
		JP-C- 1553411	04/04/90
		JP-A- 55029524	01/03/80
		NL-A- 7905093	25/02/80
		US-A- 4450151	22/05/84
US-A- 5370862	06/12/94	AT-T- 118685	15/03/95
		DE-A,C- 4018919	19/12/91
		DE-D- 59104654	00/00/00
		EP-A,B- 0461505	18/12/91
		ES-T- 2068428	16/04/95
		JP-A- 4243823	31/08/92